



FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2017/2018

Margarida Pires Cordoeiro

Nefropatia associada à infeção pelo vírus da
Hepatite B na infância/ Nephropathy associated
with Hepatitis B virus infection in childhood

março, 2018

FMUP

Margarida Pires Cordoeiro
Nefropatia associada à infeção pelo Vírus da
Hepatite B na infância / Nephropathy associated
with Hepatitis B infection in childhood

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Nefrologia
Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor Manuel Pestana

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Acta Média Portuguesa

março, 2018

Eu, Margarida Pires Cordoeiro, abaixo assinado, nº mecanográfico 201305816, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Margarida Pires Cordoeiro

NOME

Margarida Pires Cordoeiro

NÚMERO DE ESTUDANTE

201305816

E-MAIL

Margarida.cordoeiro@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Nefrologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Nefropatia associada à infeção pelo Vírus da Hepatite B na infância

ORIENTADOR

Professor Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana Vasconcelos

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input checked="" type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação: Margarida Pires Cordoeiro

Aos meus queridos pais,

Nefropatia associada à infeção pelo vírus da hepatite B na infância

Nephropathy associated with Hepatitis B virus infection in childhood

Cordoeiro M.¹, Pestana M.²

¹Faculty of Medicine, University of Porto, Alameda Professor Hernâni Monteiro, Hospital de S. João, 4200-319 Porto, Portugal

²Department of Nephrology, Centro Hospitalar São João, Alameda Professor Hernâni Monteiro, Hospital de S. João, 4200-319 Porto, Portugal

Autor Correspondente:

Margarida Pires Cordoeiro Telefone: +351917108385 E-mail:
margarida.cordoeiro@gmail.com Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Morada: Rua Restauradores Brás-Oleiro 352, 4425-240 Maia, Porto, Portugal

Titulo para cabeçalho

Nefropatia associada à infeção pelo vírus da hepatite B na infância

Nephropathy associated with Hepatitis B virus infection in childhood

Abstract

Nephropathy associated with Hepatitis B infection in childhood

Background: Hepatitis B virus (HBV) infection is a worldwide health problem, especially in developing countries where transmission of infection is more frequent, particularly in children.

The probability of progression to chronic infection varies inversely with the age of contraction, with children being more susceptible.

Extrahepatic complications commonly occur in individuals with chronic infection, including renal complications. These, usually present as glomerulonephritis, namely Membranous Nephropathy (NM), with proteinuria and nephrotic syndrome and a rare progression to Chronic Kidney Disease.

Although the presentation is similar to idiopathic forms, immunosuppressive treatment is generally ineffective in NM associated with HBV infection, inducing disease progression and increased viral load.

Materials and Methods: A bibliographic review of articles in the Medline database (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) in September 2017, published between 1971 and 2017, was done. In the search Query were included the following MeSH terms “Hepatitis B prevalence”, “Hepatitis B Portugal” and “Hepatitis B nephritis”. From the research had resulted 160 articles. After a selection by English and Portuguese languages, title and abstract, and after identification of cross references, 32 articles were selected.

Conclusion: In Portugal, HBV infection is rare, however, due to the emigration of people from HBV endemic regions, it is important to be aware of this renal complication, so as not to condition more morbidity and mortality of these children, which may appear in health care.

Keywords: Hepatitis B virus; Membranous Nephropathy; Children

Resumo

Nefropatia associada à infeção pelo vírus da hepatite B na infância

Introdução: A infeção pelo vírus da Hepatite B(VHB) é um problema de saúde mundial, nomeadamente em países subdesenvolvidos, onde a transmissão da infeção é mais frequente, particularmente em crianças.

A probabilidade de evolução para infeção crónica, varia inversamente com a idade de contração, sendo as crianças mais suscetíveis.

As complicações extra-hepáticas comumente ocorrem em indivíduos com infeção crónica, nomeadamente complicações renais. Estas, geralmente apresentam-se como glomerulonefrites, designadamente Nefropatia Membranosa(NM), com proteinúria e síndrome nefrótico e progressão rara para Doença Renal Crónica.

Apesar da apresentação ser semelhante às formas idiopáticas, o tratamento imunossupressor geralmente é ineficaz na NM associada à infeção VHB, induzindo progressão da doença e aumento da carga viral.

Material e Métodos: Procedeu-se a uma revisão bibliográfica de artigos indexados na base de dados Medline (<http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) em Setembro de 2017, publicados entre 1971 a 2017. Na Query de pesquisa incluíram-se os seguintes termos MeSH (“Hepatitis B prevalence”, “Hepatitis B Portugal” e “Hepatitis B nephritis”). Da pesquisa resultaram 160 artigos. Após uma seleção por língua Inglesa e Portuguesa, uma revisão por título e abstract e identificação de referencias cruzadas, foram selecionados 32 artigos.

Conclusão: Em Portugal, infeção VHB é rara, contudo, devido à emigração de indivíduos oriundos de regiões endémicas do VHB, é importante estar a par desta complicação renal, para não condicionar maior morbimortalidade destas crianças, que porventura poderão aparecer nos cuidados de saúde.

Palavras Chave: Vírus da Hepatite B; Nefropatia Membranosa; Crianças

Introdução

Apesar de ser pouco frequente em Portugal, o vírus da Hepatite B (VHB) é um dos vírus patogénicos mais comuns do homem ¹ e encontra-se globalmente distribuído, com cerca de 350 milhões de pessoas infetadas mundialmente.^{2,3}

A distribuição da infeção pelo VHB é heterogénea, sendo mais prevalente em regiões menos desenvolvidas, como em África e na Ásia,⁴ onde a prevalência ronda os 10-20%. Por outro lado, nas regiões mais desenvolvidas, como na Europa ou na América do Norte, a prevalência atual é menor do que 1%.⁵

A forma de transmissão predominante em cada região também é variável. Nas regiões endémicas, a infeção ocorre principalmente na infância, quer por transmissão vertical quer horizontal.¹ Nas áreas com prevalência intermédia, as maiores taxas de infeção ocorrem em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, sendo a transmissão vertical rara. Nas áreas com baixa prevalência, a infeção pelo VHB é considerada uma doença dos adultos jovens, sendo transmitida por via parentérica ou sexual.⁴

A evolução da infeção pelo VHB é influenciada pela idade de contração da mesma², estando as crianças mais suscetíveis ao desenvolvimento de infeção crónica.¹ Consequentemente, a frequência de evolução para portador crónico da infeção varia inversamente com a idade em que a infeção foi contraída.⁶

A infeção crónica pelo VHB pode associar-se a uma série de complicações extra-hepáticas, incluindo complicações a nível renal.^{3,7}

A maioria das complicações renais traduzem-se por Glomerulonefrites secundárias à deposição de imunocomplexos circulantes, constituídos por antígenos do vírus e por anticorpos do hospedeiro.^{1,2} Esta associação foi pela primeira vez descrita por Combe et al. em 1971, num indivíduo de 53 anos com Nefropatia Membranosa associada à deposição de um antígeno australiano (antígeno HBs).^{8,9} Posteriormente,

foram relatados vários casos Nefropatia Membranosa associada à infecção pelo VHB, nomeadamente em crianças infetadas pelo vírus.¹⁰

Atualmente estão descritos vários tipos histológicos de lesões glomerulares associadas à infecção pelo VHB, das quais a mais frequente nas crianças é a Nefropatia Membranosa.⁷

A prevalência das Glomerulonefrites secundárias ao VHB, nomeadamente a Nefropatia Membranosa, praticamente iguala os padrões geográficos da infecção pelo VHB.³

Esta monografia tem como intuito rever a apresentação clínica, o prognóstico, a patogénese e o tratamento das Glomerulonefrites associadas à infecção do VHB em crianças, mais concretamente em relação à Nefropatia Membranosa.

Patologia Glomerular associada ao vírus da Hepatite B

Atualmente, está descrita uma panóplia de complicações renais, sobretudo glomerulares, associadas à infecção pelo VHB. As que mais salientam são a Nefropatia Membranosa, a Glomerulonefrite Membranoproliferativa, a Glomerulonefrite Mesangioproliferativa e a Poliarterite Nodosa.^{3, 11} Outras lesões também foram relatadas, mas não existe tanta evidência da associação com a infecção VHB (tabela 1).

Geralmente, o diagnóstico é estabelecido com base na evidência serológica de infecção persistente e na presença de depósitos glomerulares que contêm um ou mais antígenos do VHB.¹

Tanto na Nefropatia Membranosa como na Poliarterite Nodosa, as associações com a infecção do VHB já estão bem estabelecidas. No entanto, a maioria dos pacientes com Poliarterite Nodosa associada à infecção pelo VHB, são adultos, ao contrário da

Nefropatia Membranosa associada à infecção pelo VHB, que se encontra mais bem caracterizada e relatada em crianças.³

Nefropatia Membranosa:

É a complicação renal associada ao VHB mais frequentemente descrita, principalmente em crianças.³

A Nefropatia Membranosa é uma causa rara de síndrome nefrótica em crianças, sendo apenas responsável por cerca de 10% dos casos.¹² Cerca de metade dos casos de Nefropatia Membranosa estão associados a uma causa subjacente, sendo que no Sudoeste Asiático, por exemplo, a infecção do VHB corresponde a 50% das causas subjacentes à Nefropatia Membranosa.¹²

Tipicamente, esta manifestação renal surge em crianças e em adultos portadores crônicos da infecção pelo VHB, mesmo que não apresentem evidências de doença hepática¹³. Contudo, o comportamento desta Glomerulonefrite pode ser diferente entre crianças e adultos, o qual está sistematizado na tabela 2.

A maioria das crianças com esta forma secundária de Nefropatia Membranosa apresenta história de edema e de síndrome nefrótica ou proteinúria, também podem apresentar com frequência hipoalbuminemia e hematúria microscópica. Apesar de já terem sido observadas, a hematúria macroscópica e hipertensão são raras. A patogênese será abordada no capítulo “patogênese”.

Os achados laboratoriais podem sugerir o diagnóstico com resultados positivos de HBsAg e HBeAg numa criança com nefropatia glomerular.¹⁴

O diagnóstico patológico baseia-se no achado de depósitos subepiteliais de imunocomplexos de anticorpos do hospedeiro e de antígenos do vírus, por

imunofluorescência. O antígeno mais frequentemente encontrado é o HBe, corroborando com a implicação do antígeno HBe na patogénese desta Nefropatia.¹³

O prognóstico para a Nefropatia Membranosa associada à infeção pelo VHB é variável.¹² Em crianças, geralmente o prognóstico é favorável, com elevada taxa de remissão, contudo algumas podem manter a proteinúria por mais de 12 meses.³ O tratamento será discutido mais adiante.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa/ Mesangiocapilar:

A Glomerulonefrite Membranoproliferativa é caracterizada pela deposição de imunocomplexos circulantes, no mesangio e no espaço subendotelial.¹⁵

Os antígenos HBsAg e HBeAg podem estar implicados na patogénese, sendo a sua deposição facilitada devido às suas propriedades, de tamanho e carga eléctrica.¹ embora a sua contribuição exata prevaleça incerta.²

Apesar de ser muito mais frequente em adultos,¹⁶ a Glomerulonefrite membranoproliferativa secundária à infeção pelo VHB foi observada também em crianças com níveis elevados de HBsAg no soro. Foram documentadas lesões quer de glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I (caracterizada pela presença de depósitos subendoteliais e proliferação moderada) quer tipo III (caracterizada pela presença de depósitos subendoteliais e mesangiais).⁴

Glomerulonefrite Mesangioproliferativa:

Esta lesão caracteriza-se pela deposição de imunocomplexos circulantes, particularmente grandes, nas regiões mesangiais e no espaço subendotelial.¹ A coexistência de Glomerulonefrite Mesangioproliferativa com predomínio de depósitos mesangiais IgA e a persistência de antigenemia HBsAg foi pela primeira vez relatada em 5 pacientes e posteriormente em mais 2 pacientes.¹⁵ Na nefropatia de IgA associada

a infecção pelo VHB, depósitos glomerulares de HBsAg, mas não de HBeAg, podem ser detetados com distribuição semelhante ao padrão de deposição de IgA nas biopsias renais. Este achado poderá ser acidental, visto que não é certo se a nefropatia de IgA ocorre como lesão associada à infecção VHB ou se é uma mera coincidência a coexistência das duas situações no mesmo indivíduo, uma vez que tanto a nefropatia IgA como a infecção VHB são comuns em diversos países.³

Poliartrite Nodosa (PAN)

A Poliartrite Nodosa é uma vasculite necrotizante caracterizada pelo atingimento de artérias de pequeno e médio calibre. A patologia renal é resultante de alterações isquêmicas dos glomérulos².

A associação com a infecção pelo VHB foi estabelecida em 1970. É uma doença rara, especialmente em crianças, e o primeiro caso de Poliartrite Nodosa associada à infecção pelo VHB foi relatada em 1981¹⁷.

Os pacientes com PAN associada à infecção do VHB têm, geralmente, uma hipertensão arterial (HTA) mais severa do que os com PAN sem associação com VHB. Em crianças, pode ser uma causa excepcional de Hipertensão arterial grave, podendo ser controlada com inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona, no entanto são necessários múltiplos fármacos para o controlo desta HTA.¹⁷

O diagnóstico é feito a partir de angiografia (*gold standard*) e de evidencia serológica de antígeno HBs.¹⁷

A infecção pelo VHB era responsável por cerca de 30% dos casos de PAN no período que antecedeu a disponibilização da vacina específica para o VHB, tendo diminuído para cerca de 8% depois da disponibilização da vacina.²

Patogénese

Evidências epidemiológicas, clínicas e imunológicas sugerem uma associação causal entre a infecção pelo VHB e lesões renais, traduzidas por glomerulonefrites, particularmente por Nefropatia Membranosa.^{7, 18-20}

Os mecanismos patogénicos de como a infecção crónica pelo VHB provoca lesão renal não estão bem definidos. Contudo, acredita-se que estejam implicados mecanismos imunológicos associados à deposição de imunocomplexos ao longo da membrana glomerular basal, com subsequente lesão da membrana e proteinúria.^{16, 21} Este processo foi corroborado pela observação por microscopia eletrónica de depósitos de imunocomplexos (antigénio-anticorpo) circulantes nessas localizações.^{2, 18, 22}

Existem evidências que suportam que poderá haver uma predisposição genética tanto para a persistência de carga vírica, como para a proteção contra a infecção VHB.¹⁵

Adicionalmente, observou-se que quando os antigénios persistiam no soro com níveis baixos de anticorpos, existia uma tendência para o desenvolvimento de uma nefrite crónica com depósitos subepiteliais, marcando a Nefropatia Membranosa.

A predominância do sexo masculino nesta patologia pode ser justificada pela influência dos androgénios, que dispõem de efeitos inibidores da resposta celular e humoral, contribuindo para a dificuldade na eliminação do vírus e para predisposição à persistência da carga vírica. Deste modo, o sexo masculino pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento de nefropatia associada à infecção VHB.²³

Tratamento

Como anteriormente referido, a complicação renal associada à infecção pelo VHB mais bem estabelecida e comum, particularmente em crianças, é a Glomerulonefrite Membranosa.¹³

Deste modo, não é de estranhar que a maioria dos estudos epidemiológicos, experimentais e observacionais tenham como enfoque esta patologia secundária à infecção.

Tal como a sua forma idiopática, a Glomerulonefrite Membranosa associada à infecção pelo VHB manifesta-se, geralmente, com síndrome nefrótica. Contudo, o tratamento é diferente do da Glomerulonefrite Membranosa Idiopática.¹³

A história natural desta nefropatia quando associada à infecção pelo VHB, mesmo sem tratamento específico, geralmente tem um curso benigno, com a remissão da patologia em paralelo com a eliminação dos antígenos do VHB, particularmente do antígeno HBe. No entanto, esta eliminação dos antígenos do vírus é lenta.

A Glomerulonefrite Membranosa idiopática, normalmente responde ao tratamento imunossupressor com corticoides e/ou citotóxicos. No entanto, na Glomerulonefrite Membranosa associada à infecção pelo VHB, os imunossupressores não parecem ter efeitos benéficos nem no estado nefrótico, nem na eliminação do vírus.¹⁹

Deste modo, foram iniciadas pesquisas para novos fármacos. O interferão alfa é um fármaco com efeitos anti proliferativo, antivírico e imunomodulador,¹⁹ tendo sido um dos primeiros a ser estudado. Apesar do mecanismo de eliminação do vírus não estar bem definido, pensa-se que possa interagir com a imunidade celular do hospedeiro, ajudando na depuração das células infetadas. O IFN α mostrou induzir a seroconversão do antígeno HBe em anticorpo anti-HBe, a depuração do ADN do VHB e a redução da proteinúria, em pelo menos 50% dos pacientes tratados.¹⁹ Contudo, esta terapêutica não está livre de efeitos adversos, alguns major como distúrbios neuropsiquiátricos ou depressão da medula óssea, outros *minor* como febre, cefaleias e mal-estar³, que são mais comuns e facilmente respondem a terapia analgésica¹⁹. Apesar

do custo avultado do IFN α , dada a mortalidade e morbidade existente com a Glomerulonefrite associada à infecção VHB, principalmente nos países em desenvolvimento, que são locais endêmicos, esta terapêutica está recomendada.¹⁹

Atualmente, o maior foco na farmacoterapia prende-se com os análogos nucleosídeos.² A Lamivudina, um inibidor da polimerase de ADN do VHB, demonstrou ser bem tolerado e seguro, em crianças e em adultos.^{3, 13} É administrada via oral, o que confere uma maior adesão ao tratamento, e associa-se a uma menor incidência de efeitos adversos comparativamente ao IFN α .¹³ Em alguns estudos a Lamivudina foi proposta como primeira linha de tratamento,²⁴ mas a dose recomendada em crianças ainda está por definir.¹³ A grande limitação da Lamivudina é o surgimento de variantes mutantes do vírus (*YMDD*) que conferem resistência a este fármaco (14-20% ao ano e >69% aos cinco anos), deste modo, o tratamento ótimo ainda está por definir.^{3, 13, 24, 25} Uma vez que a supressão viral sustentada da Lamivudina é comparável à do IFN α (semelhante a 50%), propôs-se a terapia combinada, que demonstrou um aumento das taxas de seroconversão e uma diminuição do surgimento de mutações.¹³

Outros análogos nucleosídeos foram propostos como o Adefovir e o Tenofovir, que apesar de eficazes na eliminação dos antígenos do vírus, demonstraram nefrotoxicidade, deste modo, foram excluídos para o tratamento da Glomerulonefrite Membranosa associada à infecção pelo VHB.²⁴ A Telbivudina tem um efeito renoprotetor, de razão desconhecida, no entanto também é suscetível ao surgimento de resistências.²⁶

Por fim, foi proposto o Entecavir como substituto da Lamivudina, um análogo nucleosídeo que é menos propenso ao surgimento de resistências (0,8% a 5 anos).²⁷ O Entecavir demonstrou induzir seroconversão de HBeAg e depuração do VHB em 4

meses e remissão completa da proteinúria, nomeadamente em crianças com Glomerulonefrite Membranosa. Não foram relatados efeitos adversos associados.²⁷

No entanto, o tratamento ideal para a Glomerulonefrite associada à infeção VHB em crianças, ainda não está definido.²⁸

Prevenção

A imunização juntamente com o rastreio e tratamento adequado da infeção do VHB, são importantes medidas para o controlo da infeção, com potencial na erradicação do vírus e na redução das complicações sistémicas relacionadas.

Existem vários relatos do impacto da imunização em massa contra a infeção VHB, em que se observou uma diminuição significativa de portadores HBsAg, acompanhada com um declínio anual de carcinoma hepatocelular.

Um estudo realizado em Durban, África do Sul, utilizou a incidência de Glomerulonefrite Membranosa associada à infeção VHB como indicador para avaliar a eficácia a longo prazo da imunização para o VHB,⁶ e observou que a imunização por rotina, mesmo com baixas taxas de cobertura, foi altamente eficaz na redução da incidência de Nefropatia Membranosa secundária.

Perspetivas em Portugal

Na pesquisa que realizamos, não encontramos nenhum artigo sobre patologia renal associada à infeção pelo VHB em Portugal, designadamente em crianças. Isto pode dever-se a vários motivos, como a prevalência atual em Portugal ser consideravelmente baixa²⁹ e, mesmo quando Portugal era um dos países mais

endêmicos da Europa, a maioria da população infetada eram adultos, em que os grupos de risco eram representados por presos e dialisados.³⁰

Adicionalmente, estudos populacionais realizados em Portugal relataram uma maior prevalência em comunidades de pessoas oriundas de África e Ásia, como também em grávidas não caucasianas e/ou com comportamentos sexuais de risco ou com dependência de drogas.²⁹

No entanto, não foram também encontrados registos acerca da incidência atual da infeção pelo VHB em Portugal, tanto na população geral como em crianças.³¹

Dada a baixa prevalência da infeção, como a imunização eficaz contra o VHB na grávida e no recém-nascido, podemos concluir que o aparecimento de uma Nefropatia secundária à infeção pelo VHB será bastante incomum no nosso país.

Contudo, há que ter em atenção locais, como Lisboa, cuja a taxa de imigração é significativamente alta, sobretudo de indivíduos oriundos de regiões endémicas.³²

Referências

1. Xu G, Huang T. Hepatitis B virus-associated glomerular nephritis in East Asia: progress and challenges. *Eur J Intern Med*. 2011;22:161-166.
2. Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int*. 2017.
3. Elewa U, Sandri AM, Kim WR, Fervenza FC. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy. *Nephron Clin Pract*. 2011;119:c41-49; discussion c49.
4. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int*. 1990;37:663-676.
5. Meireles LC, Marinho RT, Van Damme P. Three decades of hepatitis B control with vaccination. *World J Hepatol*. 2015;7:2127-2132.
6. Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M, Connolly CA. The impact of the hepatitis B virus vaccine on the incidence of hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:1025-1030.
7. Dhingra S, Kanitkar M, Sengupta P. Steroid resistant nephrotic syndrome in a child with chronic hepatitis B infection. *Med J Armed Forces India*. 2012;68:376-378.
8. Combes B, Shorey J, Barrera A, Stastny P, Eigenbrodt EH, Hull AR, et al. Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet*. 1971;2:234-237.
9. Huang JF, Chuang WL, Dai CY, Ho CK, Hwang SJ, Chen SC, et al. Viral hepatitis and proteinuria in an area endemic for hepatitis B and C infections: another chain of link? *J Intern Med*. 2006;260:255-262.
10. Takekoshi Y, Tochimaru H, Nagata Y, Itami N. Immunopathogenetic mechanisms of hepatitis B virus-related glomerulopathy. *Kidney Int Suppl*. 1991;35:S34-39.
11. Khaira A, Upadhyay BK, Sharma A, Das P, Mahajan S, Makhariya G, et al. Hepatitis B virus associated focal and segmental glomerular sclerosis: report of two cases and review of literature. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13:373-377.
12. Rodrigues RG. Membranous glomerulonephropathy in a child with hepatitis B. *Int J Clin Pract*. 2007;61:878-879.
13. Connor FL, Rosenberg AR, Kennedy SE, Bohane TD. HBV associated nephrotic syndrome: resolution with oral lamivudine. *Arch Dis Child*. 2003;88:446-449.
14. Akimoto T, Otake T, Tanaka A, Takahashi H, Higashizawa T, Inoue M, et al. Steroid treatment in patients with membranous nephropathy and hepatitis B virus surface antigenemia: a report of two cases. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15:289-293.
15. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol*. 2004;24:198-211.
16. Kim SE, Park YH, Chung WY. Study on hepatitis B virus pre-S/S gene mutations of renal tissues in children with hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1097-1103.
17. Belot A, Ranchin B, Canterino I, Trepo C, Dubourg L, Cochat P. Hypertensive crisis, hepatitis B virus and polyarteritis nodosa in a child. *Pediatr Nephrol*. 2007;22:97-100.
18. Liu Y, Zhao P, Qu Z, Ayana DA, Jiang Y. Frequency of CD4+CXCR5+ TFH cells in patients with hepatitis b virus-associated membranous nephropathy. *Int Immunopharmacol*. 2014;22:98-106.
19. Bhimma R, Coovadia HM, Kramvis A, Adhikari M, Kew MC. Treatment of hepatitis B virus-associated nephropathy in black children. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:393-399.
20. Kusakabe A, Tanaka Y, Kurbanov F, Goto K, Tajiri H, Murakami J, et al. Virological features of hepatitis B virus-associated nephropathy in Japan. *J Med Virol*. 2007;79:1305-1311.

21. Bhimma R, Coovadia M, Hammond MG, Kramvis A, Adhikari M, Kew MC. HLA associations with HBV carriage and proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:724-729.
22. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:781-788.
23. Peng T, Xie T, Liu L, Zhen J, Yang X. Analysis of clinical features and pathology of serum HBsAg positive glomerulonephritis. *J Med Virol.* 2017.
24. Das P, Vivek V, Ford M, Kingdon E, Holt S. Hepatitis B virus related membranous glomerulonephritis and proteinuria treated with lamivudine and tenofovir. *BMJ Case Rep.* 2011;2011.
25. Jonas MM, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, Little NR, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2002;346:1706-1713.
26. Zhang Y, Zhang WL, Pang XW, Wang LX, Wei X, Huang CX, et al. Effect of 48-week pegylated interferon alpha-2a or nucleos(t)ide analogue therapy on renal function in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Virol J.* 2017;14:49.
27. Yi Z, Jie YW, Nan Z. The efficacy of anti-viral therapy on hepatitis B virus-associated glomerulonephritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2011;10:165-173.
28. Filler G, Feber J, Weiler G, Le Saux N. Another case of HBV associated membranous glomerulonephritis resolving on lamivudine. *Arch Dis Child.* 2003;88:460.
29. Silva MJ, Valente J, Capela T, Russo P, Calinas F. Epidemiology of hepatitis B in Portugal. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:249-258.
30. Caetano JA. [Eradication of hepatitis B in Portugal. A challenge within reach of the National Health Service]. *Acta Med Port.* 1990;3:71-74.
31. Carvalhana SC, Leitao J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. Hepatitis B and C prevalence in Portugal: disparity between the general population and high-risk groups. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:640-644.
32. Mota A, Guedes F, Areias J, Pinho L, Cardoso MF. Epidemiological study of genotypes of hepatitis B virus in northern Portugal. *J Med Virol.* 2009;81:1170-1176.

Anexos

NEFROPATIAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B

Nefropatia Membranosa

Glomerulonefrite Membranoproliferativa

Glomerulonefrite Mesangioproliferativa

Nefropatia IgA

Síndrome “sérum-sickness-like”

Poliartrite Nodosa

Nefrite Lupica

Glomerulonefrite Crescêntica

Glomeruloesclerose segmentar e focal

Doença das lesões mínimas

Tabela 1: Nefropatias associadas à infecção do Vírus da Hepatite B

Nefropatia membranosa secundária à infecção VHB	Crianças	Adultos
Sexo mais prevalente	++++ masculino	++ masculino
Apresentação	Assintomático/ síndrome nefrótico	Síndrome Nefrítico/ síndrome Nefrótico
História Prévia de doença hepática	Incomum	Comum
Remissão Espontânea	Comum	Incomum
Progressão para Insuficiência Renal	Raro	1/3

Tabela 2: Comportamento da Nefropatia Membranosa associada à infecção Vírus da Hepatite B

Agradecimentos

No final desta Monografia, parece-me oportuno agradecer a todos aqueles que me acompanharam durante o meu percurso na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Ao Professor Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana Vasconcelos, pela orientação, pelo aconselhamento, disponibilidade e colaboração prestadas ao longo da realização deste trabalho. Obrigada pela cuidada preocupação nas várias revisões e apreciações sempre pertinentes.

À minha família, em especial aos meus pais, Ana Paula e Mário Nelson, por todo o apoio prestado, todas palavras de encorajamento. Por estarem sempre presentes nos bons e maus momentos, pelo apoio e pelo amor incondicional.

Ao meu irmão, pela preocupação, mesmo que não o admita, por me fazer pensar que consigo muito mais do que realmente eu acredito e por todo o esforço constante em me tornar uma melhor pessoa.

Aos meus avós paternos, que apesar de já não estarem presentes entre nós, sempre fizeram tudo o que estava ao seu alcance para me ajudar a tornar uma pessoa com o melhor sucesso possível.

Aos meus avós maternos, por toda a preocupação, pela dedicação, pelo apoio, pela paciência e por todas as lições de vida que me ensinaram.

Ao meu namorado, pelo apoio, pelas palavras de encorajamento, por sempre se demonstrar disponível a me acalmar, quando penso que o mundo se vai desmoronar. Por despertar-me sempre um sorriso na cara, nos bons e maus momentos.

Aos meus amigos, por todas as alegrias, momentos e por estarem sempre presentes.

Obrigada!



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2016, 30 dezembro 2016

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International

Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o "Formulário de Autoria" com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright* (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc).

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção "Agradecimentos".

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o carregamento na plataforma electrónica de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref. _____)

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s)

Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc).

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes

da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação

fast-track, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o "AMA Manual of Style", 10th ed. e/ou "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, "Analisámos dados", e não "Os dados foram analisados". Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; "Os autores gostariam de agradecer". Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via "Submissão Online" da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria

deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Referências.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá exceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo "Agradecimentos".

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma

experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 dpi de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpi* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpi*s de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 *dpi*. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.⁵⁻⁹

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.^{12,15,18}

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

nas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.